

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-12488
(P2003-12488A)

(43) 公開日 平成15年1月15日 (2003.1.15)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K	7/48	A 6 1 K	4 C 0 8 3
	7/00	7/00	A
			B
			N

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願2001-200003 (P2001-200003)

(22) 出願日 平成13年6月29日 (2001.6.29)

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 吉川 徳信

神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号

株式会社資生堂リサーチセンター (新横浜) 内

(74) 代理人 100092901

弁理士 岩橋 祐司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 本発明の目的は高い安全性とともに優れた対皮膚効果を発揮する皮膚外用剤を提供することにある。

【解決手段】 特定酵素を吸引又は吸着する吸着粉体と、前記酵素の阻害あるいは活性化特性を有する作用物質と、を液状分散媒中に配合した皮膚外用剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 特定酵素を吸引又は吸着する吸着粉体と、前記酵素の阻害あるいは活性化特性を有する作用物質と、を液状分散媒中に配合したことを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 請求項1記載の皮膚外用剤において、前記吸着粉体は、pH7.5における電位が負の粉体であることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項3】 請求項2記載の皮膚外用剤において、前記吸着粉体は、pH7.5における電位が-20mV以下の粉体であることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項4】 請求項2又は3記載の皮膚外用剤において、特定酵素はプラスミノゲンアクチベータであり、前記作用物質はプラスミノゲンアクチベータ阻害作用を有する金属化合物または金属イオンであることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項5】 請求項1～4のいずれかに記載の皮膚外用剤において、吸着粉体及び作用物質は、極性溶媒中に分散されていることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項6】 請求項1～5のいずれかに記載の皮膚外用剤において、液状分散媒が乳化系であり、吸着粉体及び作用物質が実質的に同一相に局在していることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項7】 請求項6記載の皮膚外用剤において、吸着粉体及び作用物質は、水相中に分散されていることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項8】 請求項1～7のいずれかに記載の皮膚外用剤において、作用物質は亜鉛イオンを放出可能な金属または金属化合物であり、吸着粉体はシリカ、タルク、またはマイカであることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項9】 請求項1～8のいずれかに記載の皮膚外用剤において、プラスミノゲンアクチベーターの阻害率が40%以上であることを特徴とする皮膚外用剤。なお、プラスミノゲンアクチベーターの阻害率は以下の方法により測定する。

プラスミノゲンアクチベーター活性阻害作用の測定
0.1%の被検試料と二本鎖ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター(30U/mL)を含む緩衝液の、合成基質分解活性により評価した。

【請求項10】 請求項1～9のいずれかに記載の皮膚外用剤が肌荒れ改善用であることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項11】 請求項1～9のいずれかに記載の皮膚外用剤が敏感肌用であることを特徴とする皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は皮膚外用剤、特に生体に対する機能性を有する粉体に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来より、皮膚疾患や肌荒れ、ニキビ等

に対して改善・予防効果を有するものとして種々の治療薬、皮膚外用剤、化粧品等が知られている。これら従来の薬剤や化粧品等における有効成分としては、消炎剤や抗炎症作用を有するとされる動植物の抽出エキス、あるいは保湿・保水作用の高いアミノ酸や多糖、脂質、天然高分子等が、皮膚(患部)の炎症や角質層の水分の消失を防ぐ能力に優れているために用いられてきた。

【0003】 一方、例えばアトピー性皮膚炎あるいは重度のニキビ肌等の病的皮膚炎の場合は無論のこと、病的とは言えないが、環境変化に過敏な反応を示すいわゆる敏感肌も問題になっている。これらの肌は、各種の成分に対して過敏症状や刺激感などが出る場合があり、特に慎重な有効成分の選択が要求される。

【0004】 また、肌荒れ改善を目的とする有効成分として従来検討されてきた有機高分子等の分子状薬剤は、皮膚に対する浸透を前提とし、皮膚内部にまで経皮吸収されるため、場合によっては皮膚に他の影響を与える可能性がある。一方で、粉体のような皮膚内部へ浸透しない固形物を有効成分として肌荒れ改善に用いることができれば、より安全性を高めることができる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら従来はいずれにおいてもその改善・予防効果は必ずしも十分ではなかった。またこれらの有効成分が治療の対象とする皮膚、特にアトピー性皮膚炎などの病的な皮膚炎あるいは敏感肌などは、炎症やバリアー機能の低下を伴っている場合も多いため、優れた効果を有すると共に、刺激等のない、より安全性の高い薬剤の開発が期待されている。

【0006】 本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は経皮吸収を前提とせずに肌荒れ改善効果を発揮する粉体を配合した皮膚外用剤を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】 前記目的を達成するために本発明者らが鋭意検討を行ったところ、特定の皮膚上酵素が肌荒れ等に密接な関係を有しており、さらに無機物質中にこれらの皮膚上酵素を吸着ないし阻害するものがあることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明にかかる皮膚外用剤は、特定酵素を吸引又は吸着する吸着粉体と、前記酵素の阻害あるいは活性化特性を有する作用物質と、を液状分散媒中に配合したことを特徴とする。

【0008】 また、前記皮膚外用剤において、前記吸着粉体は、pH7.5における電位が負の粉体であることが好適である。また、前記皮膚外用剤において、前記吸着粉体は、pH7.5における電位が-20mV以下の粉体であることが好適である。また、前記皮膚外用剤において、特定酵素はプラスミノゲンアクチベータであり、前記作用物質はプラスミノゲンアクチベータ阻

害作用を有する金属化合物または金属イオンであることが好適である。

【0009】また、前記皮膚外用剤において、吸着粉体及び作用物質は、極性溶媒中に分散されていることが好適である。また、前記皮膚外用剤において、液状分散媒が乳化系であり、吸着粉体及び作用物質が実質的に同一相に局在していることが好適である。また、前記皮膚外用剤において、吸着粉体及び作用物質は、水相中に分散されていることが好適である。

【0010】また、前記皮膚外用剤において、作用物質は亜鉛イオンを放出可能な金属または金属化合物であり、吸着粉体はシリカ、タルク、またはマイカであることが好適である。また、前記皮膚外用剤において、プラスミノージェンアクチベーターの阻害率が40%以上であることが好適である。

【0011】なお、プラスミノージェンアクチベーターの阻害率は以下の方法により測定する。プラスミノージェンアクチベーター活性阻害作用の測定0.1%の被検試料と二本鎖ウロキナーゼ型プラスミノージェンアクチベーター(30U/mL)を含む緩衝液の、合成基質分解活性により評価した。また、前記皮膚外用剤は肌荒れ改善用であることが好適である。また、前記皮膚外用剤は敏感肌用であることが好適である。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明にかかる皮膚外用剤およびそれを配合した皮膚外用剤は、以下のような経緯によりなされたものである。すなわち、近年肌荒れや角化異常を伴う種々の皮膚疾患の病像形成には、プロテアーゼ、特にプラスミンやプラスミノージェンアクチベーターといった線溶系酵素(プラスミノージェン活性化系酵素)の活性変化が深く関与していることが明らかにされつつある。

【0013】例えば実験的に肌荒れを起こした表皮細胞層ではプラスミンの分布に変化が認められ、肌荒れの改善・予防に抗プラスミン剤が有効であることが報告されている(Kenji Kitamura: J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn; 29(2), 1995)。また、アトピー性皮膚炎においても表皮中に高い線溶活性が認められている(T. Lotti: Department of Dermatology; 28(7), 1989)。さらに、炎症性異常角化性疾患の代表である乾癬では、その患部表皮の錯角化部位に強いプラスミノージェンアクチベーター活性が存

試料	ζ電位(mV)
アルミナ	+17.3
タルク	-26.5
シリカ	-27.9
マイカ	-36.1
酸化亜鉛	-11.8

表1より明らかなように、必ずしも比例関係にはならないものの、ζ電位はUK吸着率をよく表現している。

【0020】作用物質

在すること(Haustein: Arch. Klin. Exp. Dermatol; 234, 1969)や、乾癬鱗屑から高濃度の塩溶液を用いてプラスミノージェンアクチベーターを抽出したという報告(Fraki, Hopsu-Havu: Arch. Dermatol. Res; 256, 1976)がなされている。

【0014】プラスミノージェンアクチベーターはプラスミンの前駆体であるプラスミノージェンに特異的に働いて、それを活性なプラスミンに変換するプロテアーゼである。上述のような現況に鑑み、本発明者らは新しい薬効剤の開発に際し、皮膚上の各種酵素の挙動に注目した。例えば、経皮吸収されずに皮膚表面でプラスミノージェンアクチベーターを吸着しそれを不活化する物質は安全性が高く、プラスミノージェン活性化系酵素の活性変化を伴う種々の皮膚疾患、肌荒れ等に対し改善・予防効果を示すのではないかと考え、広く種々の無機粉末物質について当該作用を調べた。

【0015】その結果、特定の無機粉体にプラスミノージェンアクチベーターに対する阻害作用、あるいは吸着作用が認められることを見出した。

【0016】吸着粉体

本発明にかかる皮膚外用剤において、吸着粉体は吸着対象となる酵素との関係で決定されるが、好適には対象酵素のζ電位との相関で評価される。ここで、ζ電位は対象物の表面荷電状態の評価に好適に用いられ、酵素を電気的に吸着する能力の評価を行うことができる。

【0017】対象酵素がプラスミノージェンアクチベーターの場合、吸着粉体を構成する好適な物質はpH7.5でζ電位が負の値を示すものであり、好ましくは-10mV以下、さらに好ましくは-20mV以下である。具体的には、シリカ、タルク、マイカ等が挙げられる。

【0018】なお、ζ電位測定は以下のように行われる。pH7.5のTris・HCl緩衝液中に試料を分散・超音波処理した後、18時間放置した上澄み液を測定に用いた。ζ電位は大塚電子株式会社製の電気泳動光散乱高度計LEZA-600を用いて測定した。測定は3回行い、結果はその平均値で表した。主な物質のζ電位とプラスミノージェンアクチベーター(UK)の吸着率との関係を表1に示す。

【0019】

【表1】

UK吸着率
0
68
85
70
30

本発明にかかる皮膚外用剤において、作用物質も作用対象となる酵素との関係で決定される。なお、作用物質は固形(粉体)の形態でも、あるいはイオン化した形態な

どでもよい。対象酵素がプラスミノゲンアクチベーターの場合、4族、9族、10族、11族、12族の元素が挙げられ、皮膚外用剤に用いる場合に特に好ましい元素としては亜鉛、コバルト、ニッケル、銅、銀、ジルコニウム、チタン、金、白金等が挙げられる。次に、主な物質のプラスミノゲンアクチベーター（UK）阻害率を示す。

【0021】

【表2】

試料	UK阻害率
酸化亜鉛1	18
酸化亜鉛2	20
アルミナ	-18
酸化チタン	-12

【0022】前記表2より明らかなように、酸化亜鉛には優れた阻害作用が認められるが、アルミニウム粉、酸化チタンなどには実質的に阻害作用が認められない。このことから、各物質の酵素への作用には高い特異性があることが認められる。なお、金属化合物としては、酸化物、水酸化物、硝酸塩、塩化物、水和物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、過硫酸塩及びこれらを分子内に含有する無機化合物を含む形態（錯体）などの無機化合物、グリセリン酸塩、酢酸塩、水酸化物、ならびに α -ヒドロキシ酸（クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩）もしくはフルーツ酸塩、アミノ酸塩（アスパラギン酸塩、アルギン酸塩、グリコール酸塩、フマル酸塩）もしくは脂肪酸塩（パルミチン酸塩、オレイン酸塩、カゼイン酸塩、ベヘニル酸塩）などの有機酸塩が挙げられる。

【0023】これらのうち、本発明において特に好適な酸化亜鉛は主に化粧品等の外用剤に、紫外線散乱剤あるいは白色顔料として古くから利用されてきた。しかしながら、その紫外線防止効果は必ずしも十分ではなく、また触媒活性を有していることから配合した製剤系の安定性を損ねるといった問題点を抱えていた。そこで紫外線防止効果や透明性の向上、あるいは紫外線散乱剤としての機能を維持しつつ、製剤系での安定性や使用性を改善する目的で、より粒子の細かい酸化亜鉛（特公昭60-33766、特公平5-77644）や、他の無機もしくは有機化合物との複合体等が数多く開発されてきた（特開平1-190625、特開平3-183620、特開平7-277914、特開平10-87434、特開平10-87467、特開平10-87468）。

【0024】一方、酸化亜鉛は日本薬局方にも収載されており、その薬理作用として皮膚のタンパク質と結合して被膜を形成し、収斂、消炎、保護作用を有することが知られている。これらの薬理作用に基づき、酸化亜鉛は亜鉛華軟膏（酸化亜鉛とラノリンと白色軟膏の混合物）や、タルク、澱粉、滑石等と混ぜ合わせた粉末剤として古くから皮膚疾患やおむつかぶれ等に用いられてきた。さらに、薬効を高めたり、他の物質に酸化亜鉛の薬効を

付加する目的で、酸化亜鉛と他の消炎剤や抗菌剤（特公平4-63046、特公平6-76330、特開平2-23361、特開平6-157277、特開平8-217616、特開昭57-62220）、酸化剤（特開平7-304665）、プロテアーゼ阻害剤（特開平3-169822）等を混ぜ合わせたり、あるいは複合体を作成して皮膚に適用する例が知られている。

【0025】しかしながら、これまで薬理効果を目的として用いるのに適した酸化亜鉛の特徴（粒子径、製造法等の制限）に関する報告、記述はほとんどなく、唯一、特開平6-239728において超微粒子酸化亜鉛が従来の酸化亜鉛に比べ、収斂作用等の薬剤効果が大きくなるという記述があるのみであるが、そこに具体例は記されていない。

【0026】同様に、酸化亜鉛がタンパク質を吸着することは既に知られているが、本発明者が知る限りにおいて、複数の酸化亜鉛について吸着作用を詳細に検討した報告はなく、またプラスミノゲンアクチベーターが酸化亜鉛に吸着され、且つ活性が阻害されることを示した報告もない。なお、参考としてプラスミノゲンアクチベーターと同じセリンプロテアーゼに分類されるトリプシンについても検討したところ、トリプシンは酸化亜鉛に吸着されるものの、活性はほとんど失われなかった。すなわち酸化亜鉛は必ずしも非特異的に酵素活性を阻害するものではない。

【0027】ちなみに、酸化亜鉛を H_2 、COの様な還元雰囲気中で焼成すると蛍光を発する酸化亜鉛が得られることが知られているが（特開平5-117127）、これらの蛍光酸化亜鉛にはいずれの方法によって製造されたものであっても、プラスミノゲンアクチベーター吸着・活性阻害作用、ならび肌改善作用はほとんど認められない。

【0028】共存効果

本発明の皮膚外用剤は、プラスミノゲンアクチベーター等の皮膚上酵素を吸着し、且つその活性を阻害するため、シリカ等の吸着粉体と酸化亜鉛等の阻害（作用）粉体を有する。この共存効果について、本発明者等は、阻害効果を有する亜鉛イオンと吸着効果を有しない酸化アルミニウムを共存させた場合（図1）と、亜鉛イオンと吸着効果を有するシリカを共存させた場合（図2）を比較し、検討した。

【0029】この結果、各図に示すように亜鉛イオン濃度に依存してプラスミノゲンアクチベーター（UK）阻害率は向上するが、皮膚外用剤を前提とした場合の現実的な亜鉛イオン濃度である0.1～50ppmの領域において、酸化アルミニウムを共存させた場合には阻害効果の改善は認められないのに対し、シリカを共存させた場合には阻害効果の顕著な向上が認められる。

【0030】以上のことから、プラスミノゲンアクチベーターの効率的な阻害には、単に阻害剤の配合では不十分で、吸着粉体の配合が極めて有効であることが理解

される。本発明では特に、阻害粉体として用いる酸化亜鉛のプラスミノージェンアクチベーター阻害作用が、シリカ等の存在でさらに向上し、これはシリカ等の有する吸着作用によると考えられる。

【0031】さらに、本発明の皮膚外用剤を皮膚外用剤に配合するにあたっては、必要に応じシリコン処理等で疎水化した後、配合してもよい。以上のような作用物質及び吸着粉体をそれぞれ1種または2種以上配合することにより、プラスミノージェンアクチベーター等の皮膚上酵素を吸着し、且つ活性阻害作用に優れ、さらに肌改善作用に優れた安全性の極めて高い皮膚外用剤を提供することができる。

【0032】プラスミノージェンアクチベーターにはウロキナーゼと組織型プラスミノージェンアクチベーターと呼ばれる2種類があり、前者は健康な表皮で、後者は主に病的な表皮においてその存在が認められている。本発明に関わる皮膚外用剤は、この両方のプラスミノージェンアクチベーターに対し吸着・阻害作用を有するものに代表される。

【0033】本発明の皮膚外用剤における作用物質及び吸着粉体の配合量は、全量中0.005～50.0重量%、好ましくは0.1～20.0重量%である。0.005重量%未満であると本発明でいう効果が十分に発揮されず、50.0%を越えると製剤化が難しいので好ましくない。

【0034】基粉体

作用物質ないし吸着粉体は、それぞれ作用物質、吸着物質を他の基粉体に担持、被覆、内包、吸着、混合してもよい。この基粉体としては、次のようなものが挙げられる。

【0035】無機質基粉体

カオリナイト、デッカイト、ナクライト、ハロイドサイト、アンチゴライト、クリソタイル等のカオリン族、パイロフィライト、モンモリロナイト、ノントロナイト、サボナイト、ヘクトライト、ベントナイトなどのスメクタイト族、絹雲母、白雲母、リチア雲母、合成雲母などのイライト族、ハイデライト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム等のケイ酸塩、リン酸三カルシウム、ハイドロキシアパタイトなどのカルシウム化合物、タルク、ジャモン石などのマグネシウムシリケート族、シリカ、アルミナ等の単一成分粉体、その他のゼオライト、シリコンパウダー、ガラスパウダー、ガラスビーズ、酸化チタン内包シリカ、酸化亜鉛内包シリカ、酸化鉄内包シリカ、酸化セリウム内包シリカ、酸化チタン内包PMMA（ポリメタアクリル酸メチル）、酸化亜鉛内包PMMA、酸化セリウム内包PMMAなどの硬質カプセル、チタンマイカ、酸化チタン-硫酸バリウム、酸化チタン-タンタル、オキシ塩化ビスマス、オキシ塩化ビスマスマイカなどのパール顔料等が挙げられる。

【0036】有機質基粉体

ナイロンパウダー、ポリエチレンパウダー、テフロンTMパウダー、ポリプロピレンパウダー、シルクパウダー、酢酸ビニルパウダー、ポリメタアクリル酸エステルパウダー、ポリアクリルニトリルパウダー、ポリスチレンパウダー、セルロースパウダーなどが挙げられる。

【0037】無機顔料基粉体

酸化チタン、酸化亜鉛、酸化ジルコニウム、酸化セリウムとそれらの複合酸化物の白色顔料と酸化鉄、水和酸化鉄、酸化クロム、水酸化クロム、群青、紺青、酸化コバルトなどが挙げられる。

【0038】有機顔料基粉体

赤色201号、赤色202号、赤色204号、赤色205号、赤色220号、赤色226号、赤色228号、赤色405号、橙色203号、橙色204号、橙色205号、黄色401号、及び青色404号等の有機顔料、赤色3号、赤色104号、赤色106号、赤色227号、赤色230号、赤色401号、赤色505号、橙色205号、黄色4号、黄色5号、黄色202号、黄色203号、緑色3号、及び青色1号のジルコニウム、バリウムまたはアルミニウムレーキなどが挙げられる。

【0039】その他成分

本発明にかかる皮膚外用剤には、本発明の効果を損わない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、乳化剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0040】さらに、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸、リンゴ酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラパミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草、カリン、イチヤクソウ等の各種生薬抽出物、酢酸トコフェロール、グリチルレジン酸、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、アルギニン、リジン等のアミノ酸及びその誘導体、フルクトース、マンノース、エリスリトール、トレハロース、キシリトール等の糖類なども適宜配合することができる。

【0041】本発明の皮膚外用剤は、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、ファンデーション、口紅、浴用剤、あぶら取り紙、紙おしろい等、従来の液状の皮膚外用剤に用いるものであればいずれの形で適用することもでき、剤型は特に問わない。本発明にかかる皮膚外用剤は、特に敏感肌等の従来化粧料の使用が困難であった肌への適用に優れた効果を示す。

【0042】敏感肌は、以下のように定義される。「普段から医薬品外用剤、化粧品、植物、紫外線、金属など、多くの人には何でもない物質に特異的に反応し、皮

膚トラブルを起こしやすい肌。バリア機能が低下していてアレルギー性物質（花粉、香料など）や刺激性物質（アルコールなど）に体質的に敏感な肌」及び「睡眠不足、過労、生理、季節の変わり目、精神的なストレスなどにより、肌本来の抵抗力あるいは皮膚の生理機能が弱まるようなときに、刺激物に対して一時的に皮膚トラブルを起こしやすくなる肌。普段使用している化粧品の使用に不安を感じることがある心配肌。」

【0043】このように、肌状態が敏感になる要因としては、皮膚バリア機能の低下、皮膚刺激閾値の低下、皮膚の乾燥、接触皮膚炎の起炎物質、物理化学的刺激、ストレス、体調、季節変化、紫外線、生理などが挙げられる。さらに、誤ったスキンケアにより自ら肌を敏感にしたり、単に本人の思い込みで敏感になってしまうことも考えられる。

【0044】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例により何らに限定されるものではない。なお、配合量はすべて重量%である。まず、本実施例の評価に用いられるプラスミノゲンアクチベーター吸着作用、プラスミノゲンアクチベーター活性阻害作用、及び肌改善作用に関する具体的試験方法ならびにその結果について説明する。

【0045】1. プラスミノゲンアクチベーター吸着・阻害作用試験 (in vitro)

(1) 試料の調製

タルク、マイカ、シリカ、カオリン、ゼオライト、セリサイト、メタ珪酸ナトリウムマグネシウム（ノイシリン）、ヒドロキシアパタイト、酸化アルミニウム、シリカゲル、酸化チタンの酸化亜鉛以外の無機粉末、及び酸化亜鉛と他の粉末との共存例を試料とし、各0.1%懸濁水を作製してウロキナーゼに対する吸着作用、及び活性阻害作用を評価した。

【0046】(2) プラスミノゲンアクチベーター吸着作用の測定

試料懸濁水20 μ LにTris-HCl buffer (pH7.4)を加えて全量を180 μ Lとし、ここに10 μ g/mLの前駆体型ウロキナーゼ20 μ Lを添加して室温で5分間放置した。その後試料粉末をろ過し、ろ液を回収した。さらに一定量のTris-HCl bufferにて粉末を十分に洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせ、これを未吸着ウロキナーゼ溶液とした。TintElize uPA (biopool)を用い、ELISA法にて未吸着ウロキナーゼ溶液中のウロキナーゼ濃度を求め、その値から試料粉末に吸着されたウロキナーゼ量を算出した。

【0047】(3) プラスミノゲンアクチベーター活性阻害作用の測定

試料懸濁水20 μ LにTris-HCl buffer (pH7.4)を加えて全量を180 μ Lとし、ここに300U/mLの活性型ウロキナーゼ20 μ Lを添加して室温に放置した。30分後、ウロキナーゼの特異的な合成基質であるS2444 (CHROMOGENIX)を20 μ L添加し、さらに37℃恒温器に30分放置した。その後12%のトリクロロ酢酸水溶液20 μ Lを添加して反応を停止させた上で、試料粉末をろ過し、ろ液の405nm吸光度を測定して評価系中のウロキナーゼ活性を求め、さらに試料によるウロキナーゼ活性阻害率を算出した。

【0048】2. 肌荒れ防止効果試験 (in vivo)

(1) 試料の調製

in vitroでの試験同様、タルク、マイカ、シリカ、カオリン、ゼオライト、セリサイト、ノイシリン、ヒドロキシアパタイト、酸化アルミニウム、シリカゲル、酸化チタン、及び酸化亜鉛と他の粉末との共存例を試料とし、各3%懸濁水を作製して活性剤によって惹起される肌荒れに対する防止効果を評価した。

【0049】(2) 肌荒れ防止効果の判定

54名の男性パネルの前腕内側部2ヵ所に、5%SDS水溶液を浸した脱脂綿(2×2cm)を当て15分間固定し、活性剤を洗い落とした後そこにパネルごとに割り付けた試料懸濁水と、対照として水を0.5mLずつ塗布した(n=3)。この操作を7日間繰り返し、8日目に被験部位を十分に洗浄し、60分放置した後SDSによって惹起される肌荒れの程度を観察し、以下の判定基準にもとづき評点を付けた。さらにパネルごとに対照部位と試料塗布部位の評点差を求め、これを各試料ごとに合計し、以下の肌荒れ防止効果基準にもとづき各試料の効果を判定した。結果をin vitroの結果と合わせて表3に示す。

【0050】<肌荒れ評点基準>

評点4：明らかな紅斑及び/または落屑が認められる。
評点3：中等度の紅斑及び/または僅かに落屑が認められる。
評点2：僅かな紅斑及び/または角層に亀裂が認められる。
評点1：角層表面が白っぽい、または粉を吹いたように見える。
評点0：症状なし。

【0051】<肌荒れ防止効果判定基準>

◎＝明らかに効果あり：評点差6以上
○＝やや効果あり：評点差4または5
△＝防止傾向あり：評点差2または3
×＝無効：評点差1以下。

【0052】

【表3】

試料	(特徴)	吸着率%	阻害率%	防止効果
タルク		68	15	×
マイカ		60	10	×
シリカ		82	5	×

カオリン	60	0	×
ゼオライト	28	0	×
セリサイト	68	0	×
ノイシリン(メタケイ酸ナトリウムマグネシウム)	80	0	×
ヒドロキシアパタイト	0	0	×
酸化アルミニウム	11	0	×
シリカゲル	70	0	×
酸化チタン	39	0	×
酸化亜鉛	47	29	△
酸化亜鉛+ヒドロキシアパタイト(1:1)	23	20	△
酸化亜鉛+ゼオライト(1:1)	33	22	△
本発明品			
酸化亜鉛+タルク(1:1)	55	55	○
酸化亜鉛+マイカ(1:1)	51	50	○
酸化亜鉛+シリカ(1:1)	65	42	○

【0053】表3から明らかなように、評価した無機粉末の多くは多少なりともプラスミノージェンアクチベーター(ウロキナーゼ)吸着作用を有している。一方、酸化亜鉛は比較的高い活性阻害作用を有しているが、他の粉体との共存効果について見た場合、肌荒れに対する効果は吸着粉体のプラスミノージェンアクチベーター吸着作用にほぼ依存して改善される。このことから、肌に対する有効性にはプラスミノージェンアクチベーターの吸着粉体と活性阻害粉体の両方の作用が重要であるが、皮膚外用

剤の事実上の評価は阻害率のみで足りる。そして、阻害率は上記基準で30%以上のものは高い肌荒れ防止効果を有し、特に40%以上のものは著効を有することが理解される。

【0054】表4には酸化亜鉛とタルクの配合状態について検討を行った結果を示す。すなわち、下記基本処方を用い、酸化亜鉛、タルクの配合相を変え、効果を検討した。

(処方)	重量%
油相	
1) ステアリン酸モノグリセリド	2.0
2) ステアリルアルコール	4.0
3) ミツロウ	3.0
4) ラノリン	5.0
5) P. O. E (20モル) ソルビタン モノオレイン酸エステル	2.0
6) スクワラン	20.0
水相	
7) 1, 3-ブチレングリコール	5.0
8) グリセリン	5.0
9) 精製水	残余
粉体	
10) 酸化亜鉛	5.0
11) タルク	5.0

(製法) 油相を加熱して75℃に保つ。水相を混合・溶解し、75℃に加温する。水相を油相に添加しホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0055】

【表4】

酸化亜鉛	タルク	防止効果
油相	油相	○
水相	水相	◎
油相	水相	△
水相	油相	△

【0056】上記表4より明らかなように、酸化亜鉛とタルクが別の相に存在する場合には、十分な効果が認められない。これに対し、酸化亜鉛とタルクが同相に存在する場合には高い効果が得られ、特に水相に両成分が配

合された場合には顕著な効果が認められる。異相にある場合に十分な効果が得られない場合があるのは、吸着作用と阻害作用が協働して行われることの重要性を示唆しており、特に両粉体ともに水相にある場合に著効が発揮されるのは、対象となる酵素（プラスミノゲンアクチベーター）が極性溶媒に親和性が高いためと推測される。なお、油相に両粉体を配合した場合にも、油相に極性の高い溶媒が多い場合には効果が向上する傾向にある。

【0057】なお、本発明にかかる皮膚外用剤は、単に肌荒れ改善効果の増強作用のみならず、後述する病的皮膚炎を起こしている敏感肌における刺激軽減作用も認められる。一方、各粉体に対して3%シリコン処理を施し、撓水性を付与した場合には、試料が疎水性のため評価系に分散せず吸着率、阻害率は測定できなかった（N. D.）が、実使用の結果では未処理酸化亜鉛、タルクの組み合わせよりも効果は劣るものの、十分な肌荒れ防止効果が観察された。

【0058】さらに、本発明者等は酸化亜鉛粉末の分散性（二次粒子径）と阻害効果の関係について検討を行った。その結果を図3に示す。同図には、同一起源の酸化亜鉛について、分散、破碎方法を変え（手による粉碎、エミデ粉碎、機械的分散、超音波分散など）各種二次粒子径の酸化亜鉛を得た。同図より明らかなように、平均二次粒子径が小さくなるほど、阻害効果が高くなっており、分散状態が阻害率に密接に影響していることが理解される。

【0059】3. 肌改善効果実使用試験

（1）アトピー性皮膚炎に対する有効性試験

試料として、表5に示すローションを用いて、アトピー

試 料（重量%）		本発明品	比較品1	比較品2
酸化亜鉛		2.5	—	—
タルク		2.5	—	—
酸化亜鉛（日本薬局方酸化亜鉛）		—	5.0	—
ポリエチレングリコール400		12.0	12.0	12.0
グリセリン		7.0	7.0	7.0
(60)硬化ヒマシ油		1.0	1.0	1.0
エチルアルコール		40.0	40.0	40.0
精製水		残余	残余	残余
香料		適量	適量	適量

【0064】

		著しく改善 または改善例数	やや改善例数	不変例数	悪化例数
潮紅	本発明品	3	2	3	0
	比較品1	1	2	4	1
乾燥	本発明品	4	3	1	0
	比較品1	1	3	3	1
掻痒	本発明品	1	3	4	0
	比較品1	0	4	4	0

【0065】表6から明らかなように、本発明のローシ

性皮膚炎に対する改善効果を評価した。

【0060】即ち、軽症もしくは中等症と診断されるアトピー性皮膚炎患者8名について、試験間隔を4週間あけて2群とし、典型的な同程度の皮疹が左右対称性に認められる部位を被験部位として、1群には本発明品と比較品2のローションを、もう1群には比較品1と比較品2のローションを、左右無作為に割り付け各々の被験部位に1日朝晩2回、4週間連用塗布させた。4週間後、潮紅、乾燥（落屑）、掻痒感について観察及び問診を行い、以下の基準に従い評点を付けた。さらに比較品2と本発明品、もしくは比較品2と比較品1の評点差を求め、以下の判定基準にもとづき改善効果を判定した。結果を表6に示す。

【0061】＜評点基準＞

評点4：高度

評点3：中等度

評点2：軽度

評点1：軽微

評点0：症状なし

【0062】

＜改善効果判定基準＞

著しく改善：評点差3以上

改善：評点差2

やや改善：評点差1

不変：評点差0

悪化：評点差-1以下

【0063】

【表5】

【表6】

ョンには、一般に医薬品に用いられている他の酸化亜鉛

を配合した比較品のローションに比し、アトピー性皮膚炎に対するより優れた改善効果が認められた。また一般の酸化亜鉛(比較例1)では、若干の症状悪化例が見られ、病的皮膚炎に対する酸化亜鉛の刺激作用が見とめられる場合もあったが、本発明品では症状の悪化は認められず、特に皮膚外用剤の病的皮膚炎改善外用剤への優れた適性が示された。

【0066】(2) ニキビ肌に対する有効性試験
試料として、前記表5に示すローションを用いて、ニキビ肌に対する改善効果を評価した。即ち、ニキビに悩む

＜改善効果判定基準＞

◎＝高い改善効果あり	: 10名中8名以上が{A}と評価
○＝改善効果あり	: 10名中5～7名が{A}と評価
△＝改善傾向あり	: 10名中3～4名が{A}と評価
×＝無効	: 10名中{A}の評価が2名未満

【0068】

改善効果

【表7】

本発明品

比較品3

◎

△

表7から判るように、本発明のファンデーションには比較品のファンデーションに比べ、ニキビ肌に対するより

優れた改善効果が認められた。

【0069】

実施例1 乳化ファンデーション

(処方)

	重量%
1) ステアリン酸	0.4
2) イソステアリン酸	0.3
3) セチル2-エチルヘキサノエート	4.0
4) 流動パラフィン	11.0
5) P. O. E (10) ステアリルエーテル	2.0
6) 赤色酸化鉄	0.01
7) 黄色酸化鉄	0.001
8) 黒色酸化鉄	0.05
9) セチルアルコール	0.3
10) 防腐剤	0.07
11) 酸化亜鉛	5.0
12) タルク	15.0
13) トリエタノールアミン	0.4
14) プロピレングリコール	5.0
15) 香料	0.01
16) 精製水	残余

(製法) 1)～10)を85℃に加熱溶解した後、11), 12)を添加し均一に分散する。これに13) 14) 16)を85℃に加熱溶解混合したものを徐々に添加し乳化する。乳化時温度を10分間保持して攪拌した後、攪拌冷却して

45℃とする。これに15)を加え35℃まで攪拌冷却を続け、容器に充填する。

【0070】

実施例2 パック

(処方)

	重量%
1) ポリビニルアルコール	15.0
2) ポリエチレングリコール	3.0
3) プロピレングリコール	7.0
4) エタノール	10.0
5) 酸化亜鉛	5.0

6) シリカ	5.0
7) メチルパラベン	0.05
8) 香料	0.1
9) 精製水	残余

(製法) 9) に2), 3), 7) を加え溶解する。次いで1) を加え加熱溶解した後5), 6) を分散する。こ

れに4), 8) を添加し攪拌溶解する。

【0071】

実施例3 W/O型乳化化粧下地
(処方)

1) シクロメチコン	30.0
2) ジメチコン	2.0
3) シリコーンレジン	1.0
4) 抗酸化剤	適量
5) オクチルメトキシシンナメート	3.0
6) 4-tertブチル-4'-メトキシベンゾイルメタン	1.0
7) イソステアリン酸	1.0
8) シリコーン処理アルミナ	8.0
9) カチオン変性ベントナイト	2.0
10) 酸化亜鉛	5.0
11) タルク	5.0
12) 球状PMMA樹脂粉末	5.0
13) イオン交換水	残部
14) グリセリン	4.0
15) ポリエチレングリコール	1.0
16) 防腐剤	適量
17) 安定化剤	適量
18) 香料	適量

(製法) 1) ~ 9), 12), 16) ~ 18) を85℃に加熱溶解し、分散する(油相)。13) に10), 11) を加え、さらに14), 15) を添加し均一に分散する(水相)。水

相中に油相を添加し、85℃で100分間保持して攪拌した後、攪拌冷却して45℃とする。

【0072】

実施例4 W/O型乳化ファンデーション

1) シリコーン処理合成マイカ	15.0
2) シリコーン処理セリサイト	7.0
3) シリコーン処理酸化チタン	12.0
4) シリコーン処理ベンガラ	1.2
5) シリコーン処理黄酸化鉄	2.3
6) シリコーン処理黒酸化鉄	0.6
7) シリコーン処理酸化亜鉛	12.0
8) 球状PMMA粉末	4.0
9) シクロメチコン	残余
10) ジメチルポリシロキサン	4.0
11) スクワラン	3.0
12) ポリエーテル変性シリコーン	2.0
13) ソルビタンセスキイソステアレート	1.0
14) 分散助剤	適量
15) ジプロピレングリコール	2.0
16) イオン交換水	20.0
17) パラベン	適量
18) 抗酸化剤	適量
19) 香料	適量

(製法) 1) ~ 14) を85℃に加熱溶解する(油相)。

16) に15) を添加し均一に分散する(水相)。水相中に

油相を添加し、85℃で100分間保持して攪拌した後、17)～19)を加え、攪拌冷却して45℃とする。 【0073】

実施例5 O/W型乳化ファンデーション

1) セリサイト	10.0
2) マイカ	10.0
3) 酸化亜鉛	8.0
4) ベンガラ	0.3
5) 黄酸化鉄	1.2
6) 黒酸化鉄	0.6
7) 球状ポリエチレン粉末	6.0
8) スクワラン	10.0
9) オリーブ油	10.0
10) ステアリン酸	2.0
11) グリセリルモノステアレート	2.0
12) POE (40) モノステアリン酸ソルビタン	2.0
13) グリセリン	5.0
14) トリエタノールアミン	0.8
15) pH調整剤	適量
16) 防腐剤	適量
17) イオン交換水	残部

(製法) 1), 4)～12)を85℃に加熱溶解する(油相)。17)に13)～15)を添加し、さらに2), 3)を加え、均一に分散する(水相)。水相中に油相を添加し、

85℃で100分間保持して攪拌した後、16)を加え、攪拌冷却して45℃とする。

【0074】

実施例6 O/W型乳化化粧下地

1) イオン交換水	残部
2) グリセリン	20.0
3) 1, 2-ペンタンジオール	3.0
4) 1, 3-ブチレングリコール	1.0
5) 球状シリカ	4.0
6) 酸化亜鉛	5.0
7) 流動パラフィン	7.5
8) イソステアリン酸	0.5
9) アスコルビン酸(美白剤)	0.2
10) カミツレエキス(美白剤)	0.1
11) ユキノシタエキス(美白剤)	0.3
12) フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	0.3
13) タルク	5.0
14) 安定化剤	適量
15) 香料	適量

(製法) 7)～14)を85℃に加熱溶解する(油相)。1)に2)～6)を添加し均一に分散する(水相)。水相中に油相を添加し、85℃で100分間保持して攪拌

した後、15)を加え、攪拌冷却して45℃とする。

【0075】

実施例7 清浄用拭取剤

1) イオン交換水	91.945
2) 食塩(日本薬局方収載)	0.35
3) ジプロピレングリコール	2.0
4) ヘキサメタリン酸ソーダ	0.005
5) 酸化亜鉛	2.5
6) タルク	2.5
7) ベントナイト	0.5

8) メチルパラベン	0.1
9) POE (20) オクチルドデシルエーテル	0.1

(製法) 1) に2)～9)をよく攪拌しながら溶解・分散し、それを不織布に含浸させる。 【0076】

実施例8 紙おしろい

1) 着色剤	25
2) 酸化亜鉛	1.5
3) シリカ	1.5
4) カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.2
5) デヒドロ酢酸ナトリウム	0.1
6) メタリン酸ナトリウム	0.2
7) モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.O.)	0.2
8) 香料	0.1
9) 常水	適量

計100重量%

(製法) 9) に1)～8)を混合した塗工液を紙面に塗工した後、乾燥させる。実施例1～8の皮膚外用剤は、いずれもプラスミノージェンアクチベーター吸着・阻害作用を有し、接触性皮膚炎、乾癬、アトピー性皮膚炎の他、健常人が経験する肌荒れ、あるいはニキビに対して優れた改善・予防効果を示す。

【0077】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、特定の酵素吸着粉体と作用物質を有する皮膚外用剤とす

ることにより、高い安全性とともに優れた対皮膚効果を発揮することができる。

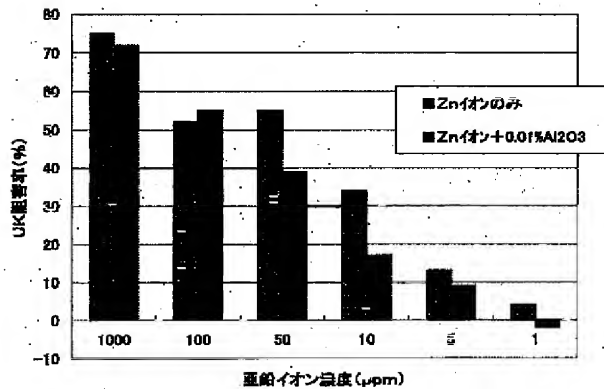
【図面の簡単な説明】

【図1】亜鉛イオン濃度と酸化アルミニウムの存在の関係を示す説明図である。

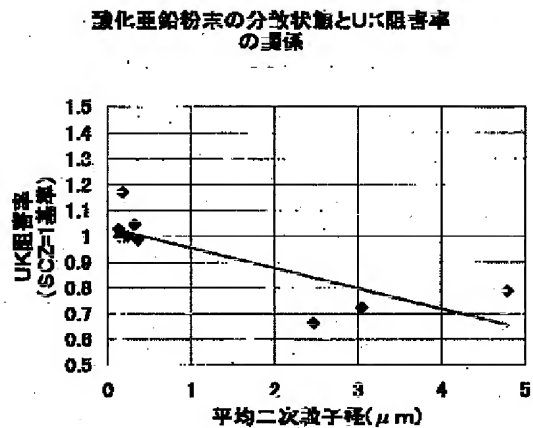
【図2】亜鉛イオン濃度とシリカの存在の関係を示す説明図である。

【図3】酸化亜鉛粉末の分散状態とUVE阻害率の関係の説明図である。

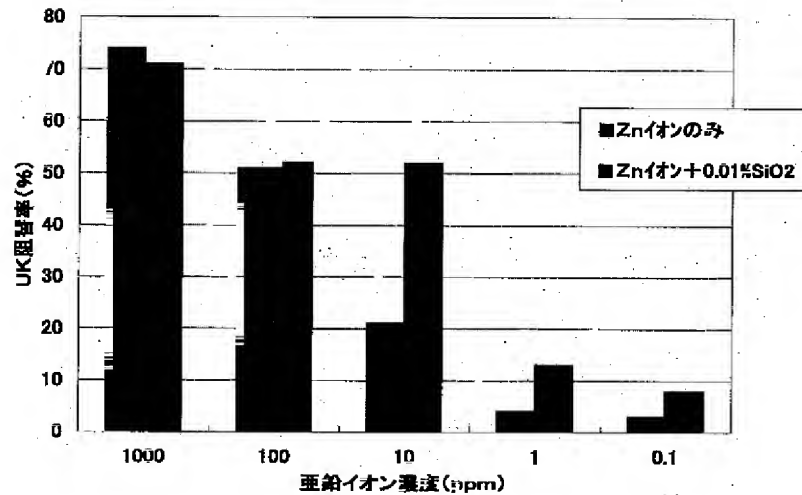
【図1】



【図3】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 小川 克基
神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号
株式会社資生堂リサーチセンター（新横
浜）内

(72)発明者 友政 哲
神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号
株式会社資生堂リサーチセンター（新横
浜）内

(72)発明者 河合 江理子
神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号
株式会社資生堂リサーチセンター（新横
浜）内

Fターム(参考) 4C083 AA08 AA11 AA12 AB05 AB17
AB171 AB21 AB211 AB22
AB222 AB23 AB242 AB28
AB292 AB382 AB43 AB432
AB44 AB442 AC02 AC07
AC10 AC11 AC12 AC18 AC21
AC24 AC26 AC31 AC35 AC39
AC43 AC44 AC47 AC48 AC54
AC84 AD02 AD04 AD09 AD11
AD15 AD17 AD27 AD51 BB21
CC02 CC03 CC05 CC07 CC12
DD12 DD31 DD32 DD33 DD41